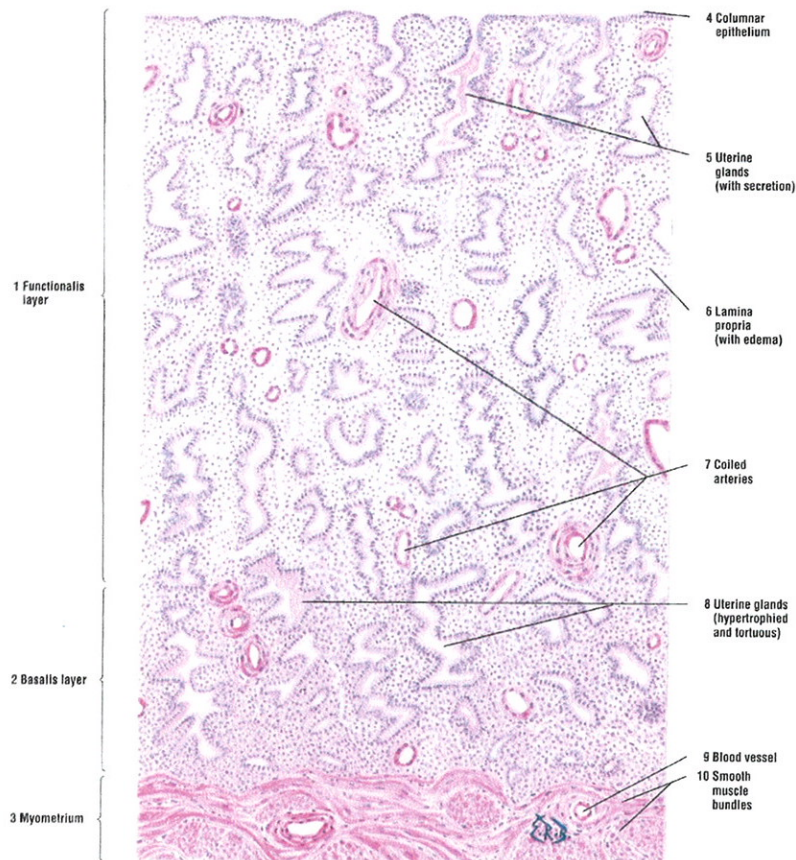


ENDOMETRIEHYPERPLASI

-PROGNOSTISK BILDEANALYSE



5.års oppgave i Stadium IV - medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø

Elisabeth Ludvigsen og Eirin Holte

Kull 2000

Veileder: Anne Ørbo

Tromsø, august 2005

SAMMENDRAG

Bakgrunn for oppgaven

Kreft i livmorslimhinnen er i dag den vanligste formen for gynekologisk kreft. Endometriehyperplasi er forstadiet til endometriecancer. Patologisk Anatomisk avdeling ved Universitetssykehuset Nord-Norge har siden 1998 benyttet en databasert, prognostisk test, D-score metoden, i diagnostikk av endometriehyperplasi. Hensikten med testen er å forutsi individuell risiko for kreftutvikling. Formålet med denne oppgaven var dels å validere betydningen av D-score metoden og dels å kartlegge spesielle særtrekk hos kvinnene med endometriehyperplasi.

Materiale og metode

Vi har benyttet databasen til Patologisk Anatomisk avdeling, UNN, og søkt etter personer som har fått diagnostisert endometriehyperplasi i tidsrommet 1998-2003. Videre foretok vi en retrospektiv journalgjennomgang.

Resultater

Det inngår 353 kvinner i studien. Gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt var 50,5 år, spredning 25-90 år. 90,9 % av kvinnene angir abnormal blødning som debutsymptom (64,6 % blødningsforstyrrelse, 26,3 % postmenopausal blødning). 12 pasienter utviklet cancer, 10 av dem hadde $D < 0$, som indikerer stor risiko for kreftutvikling og 2 hadde $D 0-1$, hvor risiko for kreftutvikling er usikker. 67,9 % av kvinnene som fikk hormonbehandling for sin hyperplasi fikk perorale gestagener, 32,1 % fikk Levonova spiral. 108 (30,6 %) av kvinnene fikk ingen behandling. 134 (38 %) kvinner ble hysterektomerte.

Konklusjon

Våre resultater viser at D-score metoden er av stor verdi i rutinediagnostikken av endometriehyperplasi. Metoden er objektiv og reproducerbar.

INNHALDSFORTEGNELSE

1. Innledning

- 1.1 Bakgrunn for oppgaven.....s. 1
- 1.2 Formål med oppgaven.....s. 1

2. Teoridel

- 2.1 Uterus; anatomi og funksjon.....s. 2
- 2.2 Generell bakgrunn om endometriehyperplasi og endometriecancer
 - 2.2.1 Hva er endometriehyperplasi?.....s. 2
 - 2.2.2 Histologisk klassifikasjon av endometriehyperplasi (WHO).....s. 3
 - 2.2.3 Hva er endometriecancer?.....s. 4
 - 2.2.4 Stadium og differensieringsgrad av endometriecancer.....s. 4
 - 2.2.5 Forekomsts. 5
 - 2.2.6 Risikofaktorers. 5
 - 2.2.7 Genetiske forandringer.....s. 6
 - 2.2.8 Aldersfordelings. 6
 - 2.2.9 Symptomer.....s. 6
- 2.3 Endometriehyperplasi – spesiell del
 - 2.3.1 Diagnostikk av endometriehyperplasi.....s. 7
 - 2.3.2 Nytt diagnostisk prinsipp (D-score metoden).....s. 7
 - 2.3.3 Differensialdiagnoser.....s. 8
 - 2.3.4 Gestagener – virkning på endometriet.....s. 8
 - 2.3.5 Behandling.....s. 8
- 2.4 Endometriecancer – spesiell del
 - 2.4.1 Diagnostikk av endometriecancer.....s. 9
 - 2.4.2 Behandlingsalternativer.....s. 9
 - 2.4.3 Prognostiske faktorer.....s. 10

3. Materiale og metode

- 3.1 Utvalg.....s. 11
- 3.2 Praktisk utførelse.....s. 11
- 3.3 Anonymisering.....s. 12
- 3.4 Histopatologisk WHO-klassifisering.....s. 12

3.5 D-score metoden.....	s. 12
4. <u>Resultater</u>	
4.1 D-score og WHO- klassifisering.....	s. 14
4.2 Symptomer og særtrekk ved kvinnene.....	s. 14
4.3 Behandling.....	s. 15
4.4 Oppfølging og prognose.....	s. 16
5. <u>Diskusjon</u>	
5.1 Diagnostikk med D-score og WHO-klassifisering.....	s. 17
5.2 Symptomer og særtrekk ved kvinnene.....	s. 18
5.3 Behandling og prognose.....	s. 19
6. <u>Konklusjon</u>	s. 22

Figurer 1- 11

Tabeller 1-7

Vedlegg 1

Referanseliste

1. INNLEDNING

Gynekologi og obstetikk er fagområder som særlig har interessert oss gjennom medisinstudiet. I semesteroppgaven i examen philosophicum, første semester, skrev vi om omskjæring av kvinner. I valgfriperioden på andre studieår reiste vi til Ecuador for å observere og skrive om fødsel i u-land. Vi ønsket å følge denne "tråden" også i 5.årsoppgaven, og valgte igjen å fordype oss innenfor gynekologi.

1.1 Bakgrunn for oppgaven

Kreft i livmorslimhinnen er i dag den vanligste formen for gynekologisk kreft i den vestlige verden. Endometriehyperplasi er forstadiet til endometrie cancer. Som ledd i diagnostikken av endometriehyperplasi er det utviklet en objektiv databasert, prognostisk test (D-score metoden). Denne testen har fra 1998 vært etablert som rutine ved Patologisk Anatomisk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge. D-score metoden har til hensikt å forutsi risiko for utvikling av cancer fra endometriehyperplasi. Dette er hensiktsmessig med tanke på valg av behandling, da det tidligere har vært uklare retningslinjer, og dermed både over- og underbehandling av tilstanden.

I en pilotstudie gjennomført ved UNN i 2000 evaluerte og sammenlignet man den prognostiske verdien av histopatologisk klassifikasjon (WHO) og D-score metoden ved endometriehyperplasi. Studien omfattet 68 kvinner med hyperplasi, og man konkluderte med at D-score metoden er en reproducerbar og mer nøyaktig metode enn WHO-klassifiseringen for å forutsi risiko for kreftutvikling. Denne studien ble akseptert for publisering i Gynecologic Oncology. (1)

1.2 Formål med oppgaven

Vi har i en retrospektiv studie fulgt opp 353 kvinner som fikk diagnostisert endometriehyperplasi i 5-årsperioden 1998-2003. Vi har innhentet detaljopplysninger fra histopatologiske resultater og pasientjournaler. Intensjonen med denne oppgaven var å validere betydningen av den objektive testen for endometriehyperplasi. I tillegg ønsket vi å kartlegge spesielle særtrekk ved kvinner med endometriehyperplasi og avdekke forhold rundt oppfølging, behandling og prognose av hyperplasi i Nord-Norge.

2. TEORIDEL

2.1 Uterus; anatomi og funksjon

Livmoren (uterus) er et tykkvegget, pæreformet, muskulært hulorgan som ligger i det lille bekken. (Se figur 1) Embryo- og fosterutvikling foregår i uterus. Livmorens størrelse hos en kvinne som ikke har født (nullipara) er 6-7,5 cm, målt fra ytre mormunn til fundus, også kalt sondemål. Uterus hos en nullipara veier ca 50 gram. Livmoren er ofte større hos multipara, og kan bli opptil 1 kg ved graviditet. Etter menopause skrumper den vanligvis og blir mindre.

Anatomisk og funksjonelt deles uterus inn i to deler, corpus uteri og cervix uteri.

Uterusveggen består av tre lag, fra innerst til ytterst har vi endometriet, myometriet og perimetriet. For- og bakflaten er kledd med bekkenperitoneum. Endometrieslimhinnen er kledd av dels cilierte celler og dels sekretoriske celler. Kjertlene ligger i et spesialisert, cytogenet stroma. Slimhinna består av to hovedlag; stratum funksjonale, som ligger ytterst og deltar i menstruasjonssyklus ved at den bygges opp og avstøtes regelmessig, og stratum basale, som ikke deltar i menstruasjonssyklus. Endometriehyperplasi og endometriecancer utvikles i livmorslimhinnen. Tykkelsen på endometriet øker vanligvis ved disse tilstandene. Myometriet er 2-3 cm tykt, og består av glatte muskelceller. Perimetriet er et tynt bindevevslag utenpå muskulaturen. (2,3)

2.2 Generell bakgrunn om endometriehyperplasi og endometriecancer

2.2.1 Hva er endometriehyperplasi?

Endometriehyperplasi er en samlebetegnelse for et spekter av forandringer i livmorslimhinnen, og representerer overgangen fra det normale endometriet til kreft. (4, 5) Endometriehyperplasi er en premalign tilstand som innebærer overvekst av livmorslimhinna, ved at antallet celler øker både i kjertler og stroma. Det foregår en proliferasjon av kjertler med uregelmessig størrelse og form, slik at kjertel/stroma- ratio øker sammenlignet med vanlig proliferativt endometrium. Patogenesen ved endometriehyperplasi/ endometriecancer er bare delvis kartlagt. Det antas at tilstanden skyldes økt eller ukoordinert østrogenstimulering, og er assosiert med økt serumnivå av østrogen i samspill med genetiske forandringer. (6, 7, 8, 9, 10, 11)

2.2.2 Histologisk klassifikasjon av endometriehyperplasi (WHO)

Det finnes ulike måter å klassifisere endometriehyperplasi på. Her presenteres den internasjonalt anerkjente WHO - inndelingen, som omfatter både cytologiske og arkitektoniske abnormaliteter. (4, 6, 7, 12)

1. Simpel hyperplasi:

Endometriets epitel blir fortykket som følge av proliferasjon av endometriets kjertelvev, med dannelse av mange små cyster spredt blant normalt utseende endometriekjertler. Cystene er et resultat av dilatasjon av kjertler. Stroma/kjertel- ratio er ikke endret. Mellomliggende stroma inneholder ofte prominente tynnveggede blodårer, som kan gi uterin blødning. (Se figur 2)

2. Kompleks hyperplasi:

Proliferasjon av endometriekjertler viser abnormal vekstregulering. Mange kjertler er uregelmessige i form og størrelse, gjerne høyt kjertelepitel med økt mitosetall, ofte med papillære innfoldinger. Kjertlene er ofte så tettpakket at det er sparsomt med mellomliggende stroma. Ingen cellulær atypi. (Se figur 3)

3. Simpel hyperplasi med atypi.

Ofte sees dilaterte, papillære kjertler med atypisk epitel. Kjertelepitetet er som regel hyperplastisk med store kjerner, tydelig nucleol, atypisk kromatinmønster og tap av polaritet. Det er rikelig med stroma mellom kjertlene. (Se figur 4)

4. Kompleks hyperplasi med atypi:

Tettliggende, ofte papillære kjertler med lite mellomliggende stroma. Varierende grad av cellulær atypi. (Se figur 5)

Cytologisk atypi sees både ved simpel og kompleks hyperplasi. Atypisk hyperplasi kjennetegnes av at cellene er stratifisert/flerlaget, og viser tap av polaritet og en økning i nucleus/cytoplasma- ratio. De atypiske kjernene er forstørrede, irregulære i størrelse og form, med økt kromatintetthet. Kjernemembranen er uregelmessig og fortykket og nucleoli er prominente. Kjernene tenderer til å være rund sammenlignet med de ovale kjernene i proliferativt endometrium og hyperplasi uten atypi. (4, 6, 7)

Risiko for utvikling av endometriecancer fra endometriehyperplasi øker med økende grad av kompleksitet og atypi. Det viktigste forhold for å vurdere endometriehyperplasi er tilstedeværelse av nucleær atypi. Atypisk hyperplasi kan utvikles som en progresjon fra simpel og kompleks hyperplasi, men det er mer sannsynlig at atypisk hyperplasi utvikles

direkte fra tilsynelatende normalt kjertelepitel. (13) Det blir i dag ansett som sannsynlig at tilstedeværelse av cytologisk atypi ved hyperplasi er avgjørende for hvor stort potensialet for progresjon til carcinom er. (4, 7, 14)

2.2.3 Hva er endometriecancer?

Endometriecancer er en ondartet svulst utgått fra endometriekjertlene (adenocarcinomer). Endometrioid carcinom er den vanligste kreftformen i livmorslimhinnen, og utvikles oftest fra endometriehyperplasi. Denne typen utgjør cirka 80 % av all kreft i livmoren. Svulsten har oftest en plateepitelkomponent, og tumor kan vokse exofyttisk inn i uterinhulen. Tumoren spres ved lokal invasjon gjennom myometriet, og med lymfe til lymfeknuter rundt a.iliaca og aorta. Et predeleksjonssted for metastaser er vaginalslimhinnen. Andre og langt sjeldnere typer av uterus carcinomer er seropapillært carcinom og klarcellet carcinom. Seropapillært carcinom (ligner ovarietumor histologisk) og klarcellet carcinom (ligner nyrecarcinom) er forbundet med klart dårligere prognose sammenlignet med endometrioid carcinom. (6)

Uterussarcom er maligne svulster som utgår fra mesenkym i endometriet, stromaceller eller myometriet. De utgjør omlag 10 % av corpuscancerne. Uterussarcomene inndeles histologisk i leiomyosarcom, Mullersk blandingstumor og endometriestromasarcom. Leiomyosarcom er vanligst, og utgår fra glatte muskelceller. Mullersk blandingstumor er et carcinosarcom, som består av en carcinomkomponent og en sarcomkomponent. Endometriestromasarcom utgår fra bindevev i endometriet. Prognosen for uterus sarcomene er generelt dårligere enn for carcinomene, og avhenger blant annet av cellulær atypi, mitosetall, celletetthet, tumorstørrelse og sykdommens stadium. Kirurgi er eneste kurative behandling. (2)

2.2.4 Stadium og differensieringsgrad av endometriecancer

Makroskopisk klassifiseres endometriecancer etter FIGO stadielinndeling, som angir tumorens størrelse, grad av infiltrasjon i nærliggende strukturer og metastaser. Denne inndelingen foretas utfra funn ved den primære operasjonen.

Stadieinndeling etter FIGO:

Stadium 0: Carcinoma in situ.

Stadium I: Begrenset til corpus uteri.

Stadium II: Tumorinfiltrasjon i cervix.

Stadium III: Metastaser eller innvekst i vagina, det lille bekken og/ eller langs aorta.

Stadium IV: Gjennomvekst av blære eller tarm, og fjerne metastaser. (2, 11)

Adenocarcinoma in situ er en premalign tilstand, som kjennetegnes histologisk av kjertelovervekst og irregularitet. Stroma/ kjertel- ratio er redusert. Videre sees tap av cellulær polaritet, mitoser, cytologisk atypi og pseudoflerlaget epitel endres til flerlaget epitel. Fullt utviklet adenocarcinom er en malign tilstand, som skilles fra atypisk hyperplasi og adenocarcinoma in situ ved invasjon i endometriestroma eller myometriet. (4)

Differensieringsgrad sier noe om hvor mye canceren har utviklet seg fra det opprinnelige vevet. Ved høyt differensierte adenocarcinomer sees kjertelstrukturer tydelig, mens lavdifferensierte carcinomer kjennetegnes av rotete vev, hvor kjertlene ikke lenger sees. Lavt differensierte cancere har dårligere prognose enn høyt differensierte adenocarcinomer. (2, 11)

2.2.5 Forekomst

Kreft i livmorslimhinnen er som nevnt tidligere den vanligste formen for gynekologisk kreft i den vestlige verden, og sykdommen er i stadig økning. Årsaken til den økende insidensen er ukjent, men bedre diagnostiske metoder, mer presise histologiske kriterier og økt alder i befolkningen kan spille en rolle. (15) Den samlede forekomsten av endometriehyperplasi er ikke registrert i Norge, men det antas at cirka 2500 kvinner rammes av denne tilstanden årlig. Hvert år er det cirka 500 tilfeller av livmorkreft i Norge, og omlag 120 kvinner dør årlig av tilstanden. 10-20 % av endometriehyperplasiene vil ubehandlet progrediere til endometrie cancer. (4)

2.2.6 Risikofaktorer

Endometrie cancer utvikles via forstadier, og hyperplasi og cancer vil derfor ha sammenfallende risikofaktorer. (16) Hyperplasi utvikles som et resultat av langvarig økt, ensidig østrogenstimulering. Hormonforstyrrelser og østrogenbehandling uten gestagener gir økt risiko. Overvektige kvinner har økt risiko for kreftutvikling ved en perifer omdannelse av androstenedion til østrogen i fettvev. (7) Andre risikofaktorer for utvikling av endometrie cancer er lav paritet, polycystisk ovarialsyndrom (PCO) og sent innsettende menopause. Endometrie cancer har dessuten sammenheng med livsstil, og er en typisk industrilandssykdom med relasjon til fedme, hypertensjon, kardiovaskulære sykdommer, diabetes mellitus og langvarig østrogenpåvirkning (endogen eller eksogen) uten

progestogenmotvekt. I den senere tid er det blitt hevdet at østrogenantagonisten Tamoxifen også øker risikoen for endometriehyperplasi og cancer. Det antas at rundt 5 % av tilfellene av endometrie-cancer kan forklares med arvelige risikofaktorer. (2,11)

2.2.7 Genetiske forandringer

Man har funnet en opphopning av ulike mutasjoner ved alvorlige hyperplasier og cancer i endometriet. Enkelte av disse mutasjonene kan påvises i endometrieprøver som fortsatt viser normal histologi eller simpel hyperplasi. (8, 9, 17) Man vet lite om hvilke genetiske forandringer som forårsaker ulike histopatologiske endringer og varierende malignitetspotensiale i det hypoplastiske endometriet. De forandringene som kan registreres ved lysmikroskopi og morfometrisk bildeanalyse er sannsynligvis korrelert til ulike forandringer i nøkkelgener. Tumor suppressorgenet PTEN er et slikt nøkkelgen, og PTEN-proteinet er av betydning for regulering av signalveier som styrer celledødsprosessen. Videre er mutasjoner i såkalte mismatch repair-gener av betydning. Pasienter med nedarvede mutasjoner i disse genene har økt forekomst av livmorkreft. Andre genetiske forandringer er også påvist. Betydningen av hver enkelt mutasjon og samspillet mellom disse er imidlertid ikke kartlagt. (8, 9, 10, 17, 18, 19, 20, 21)

2.2.8 Aldersfordeling

Diagnosen endometriehyperplasi er vanligst hos peri- og postmenopausale kvinner. Tilstanden forekommer imidlertid i alle aldersgrupper, og bør overveies hos alle kvinner med blødningsforstyrrelser. Det foreligger lite data angående aldersfordeling ved endometriehyperplasi. Hyperplasi opptrer meget sjelden før 40 års alderen, og da rammes nesten utslukkende kvinner med PCO. Aldersmaksimum, den aldersgruppa med høyest insidens, er ca 60 år. Rundt 25 % av pasientene er premenopausale. Endometrie-cancer sees typisk hos postmenopausale kvinner, og forekommer hyppigst hos kvinner mellom 55-74 år. (2, 11, 22)

2.2.9 Symptomer

Det viktigste, og ofte eneste, symptomet ved endometriehyperplasi er uterine blødningsforstyrrelser, men tilstanden kan opptre helt uten symptomer. (2, 11, 16) Ved blødning hos postmenopausale kvinner skal man mistenke livmorkreft. Som hovedregel skal postmenopausal blødning betraktes som endometrie-cancer inntil det motsatte er bevist, og alltid utredes med histologisk prøve fra livmorslinnhinnen. Hos kvinner i fertil alder er

symptombildet noe annerledes, med menoragi, metroragi og dysmenore. (2, 7, 11) Også for denne gruppen er histologisk prøve viktig, spesielt hvis det foreligger risikofaktorer som PCO og fedme. (7) Hyperplasi kan oppdages i forbindelse med infertilitetsutredning. (23) Smerter er et sent symptom, og tyder på langtkommen sykdom. (2, 11)

Ulike typer uterine blødningsforstyrrelser

Blødningen ved endometriehyperplasi kan utarte seg på flere måter:

Menoragi: Sterke og/ eller langvarige menstruasjonsblødninger > 80 ml per syklus (ved anemi > 60 ml per syklus), regelmessige intervaller.

Metroragi: Alle typer uregelmessige blødninger utenom vanlig menstruasjon, også sporblødninger og post-coital blødning.

Postmenopausal blødning: Blødning etter menopause, altså mer enn 12 måneder etter siste menstruasjon.

Dysmenore: Smerter eller andre vansker i forbindelse med menstruasjonsblødningene.

Årsaken er oftest smertefulle kontraksjoner i uterus muskulaturen på grunn av endometriets frigjøring av prostaglandiner. (2, 24)

2.3 Endometriehyperplasi – spesiell del

2.3.1 Diagnostikk av endometriehyperplasi

Histologisk prøve (endometriebiopsi/ pipelleprøve eller abrasio) er en forutsetning for diagnostikk av endometriehyperplasi og endometrie cancer. Cytologisk prøve fra endometriet kan være av betydning, men denne metoden er nå lite i bruk. Vaginal ultralydundersøkelse kan være nyttig, spesielt hos postmenopausale kvinner, fordi endometriet ved hyperplasi og cancer framtrer tykkere enn vanlig. Diagnosen bestemmes av patolog som rutinemessig vurderer prøven fra livmorslimhinnen i lysmikroskop. (2, 11)

2.3.2 Nytt diagnostisk prinsipp (D-score metoden)

På grunn av manglende reproducerbarhet, inkonsekvent terminologi og få og små oppfølgingsstudier var det behov for en objektiv analyse med høy reproducerbarhet. (25) D-score analysen, som ble utviklet i Nederland av Baak og medarbeidere, oppfylte disse kravene. Metoden angir også en individuell prognostisk indeks som er viktig for tilrettelegging av behandling. D-score metoden er en ren statistisk tilnærming og bygger på

morfometriske og stereologiske prinsipper. Dette er velkjente metoder innen bildediagnostikk, men ved hjelp av moderne datateknologi er prinsippene lettere tilgjengelige. Da Baak utviklet denne metoden målte han en lang rekke morfometriske og stereologiske parametre i histologisk vev i et hyperplasimateriale med kjent oppfølging. Ved matematiske og statistiske metoder kunne man velge ut den eller de parametrene som differensierte optimalt mellom kvinner med og uten kreftutvikling. (12, 26)

2.3.3 Differensialdiagnoser

Endometriehyperplasi kan være assosiert med abnormaliteter i ovariene, som granulocellettumor, thecom, PCO eller andre tilstander med økt endogen eller eksogen østrogenproduksjon. (13) Hyperplasi kan være vanskelig å skille fra normalt endometrium i proliferativ fase. Differensialdiagnoser som bør overveies er polypper, metaplasi i tubene, cystisk atrofi, atypisk polypoid adenomyofibromer, endometritt og Arias-Stella forandringer. (7, 13)

2.3.4 Gestagener – virkning på endometriet

Den antiproliferative effekten av gestagener på det humane endometriet er beskrevet i tidligere studier, og det er trolig at mer enn 60 % av pasienter med hyperplasi har respons på slik behandling. (23, 27, 28, 29, 30, 31) Man antar at reduksjon i endometriekjertlene skyldes apoptose. (32) Gestagener brukes også i behandling av endometriecancer med spredning. Gestagenspiral frigjør levonorgestrel 20 mikrogram per 24 timer, og var opprinnelig utviklet for antikonsepsjon og for å forebygge blødningsforstyrrelser. Den intrauterine konsentrasjonen overstiger den man oppnår ved peroral behandling med en faktor på mer enn 100. (33, 34, 35) Gestagenspiral som behandling for hyperplasier har blitt undersøkt i noen få små studier tidligere, (36, 37) men er fortsatt ikke akseptert som behandlingsmetode for endometriehyperplasi. I en nylig publisert studie ble det vist at alle pasientene som fikk gestagenspiral ble friske, mens bare halvparten av pasientene som ble behandlet med tabletter ble kvitt sin hyperplasi. (32)

2.3.5 Behandling

Den manglende kvaliteten i diagnostikken økt sannsynlighet både for over- og underbehandling av endometriehyperplasi. (1) I Norge har man hatt få nasjonale retningslinjer for behandling, og praksis har vært forskjellig på de ulike sykehusene. Dosering, type og varighet av gestagenbehandling er ikke nevnt verken i Felleskatalogen eller i Norsk

Legemiddelhåndbok før i 2004. Behandling av endometriehyperplasi avhenger av kvinnens alder og hyperplasiens histologi. (4) Fjerning av uterus med eller uten begge adnex har vært primærbehandling, og vanlig anbefaling til kvinner over 45 år har vært overveieelse av hysterektomi. (38) Mange med simpel hyperplasi har ikke fått behandling, og har heller ikke vært fulgt opp. Ved simpel hyperplasi med og uten atypi og kompleks hyperplasi uten atypi har man vurdert en viss risiko for progresjon av tilstanden, og syklisk gestagenbehandling etterfulgt av ny abrasio har vært praktisert ved mange sykehus. Kompleks hyperplasi med atypi oppfattes som en premalign tilstand, og hysterektomi med salpingooforektomi bør sterkt vurderes. Når man velger uterusbevarende behandling, for eksempel grunnet barneønske eller ved kontraindikasjoner for kirurgi, er tett oppfølging viktig. (2, 7)

2.4 Endometriecancer – spesiell del

2.4.1 Diagnostikk av endometriecancer

Endometriecancer diagnostiseres på samme måte som endometriehyperplasi, altså ved endometriebiopsi/ pipelleprøve eller abrasio. Rtg. thorax, CT, MR, urografi og ultralyd lever hører med i diagnostikken når kreft er påvist, og kan avsløre utbredelse og operabilitet. (2)

2.4.2 Behandlingsalternativer

Valg av behandling avgjøres av FIGO-stadium og pasientens allmenntilstand og alder. Primærbehandling i Norge er kirurgi med fjerning av uterus og adnexa ved laparotomi. Ved vekst av tumor ned i cervix gjøres utvidet uterusekstirpasjon med lymfadenektomi i bekkenet. Behandlingen må individualiseres ved større utbredelse av tumorvevet, basert på prognostiske faktorer. Ved infiltrasjon av tumor i myometriet benyttes ofte lokalbehandling med en radioaktiv isotop i vagina for å redusere risikoen for vaginal metastase. Strålebehandling kan gis intrakavitært og/ eller utvendig ved langtkomne eller inoperable tilfeller, og postoperativt ved høy risiko for residiv. Strålebehandling kan være eneste behandlingsalternativ når operasjon er kontraindisert. Hormonbehandling med høye doser gestagener eller antiøstrogener (Tamoxifen) er mest aktuelt ved tilbakefall av sykdom. Kirurgisk fjerning bør overveies ved lokalt residiv og solitære metastaser. Ved residiv må nytten av behandling vurderes mot livskvalitet. (2, 11)

2.4.3 Prognostiske faktorer

Prognosen ved endometriecancer avhenger av FIGO stadium ved diagnosetidspunkt, histologisk type, differensieringsgrad og DNA-ploiditet. Prognosen har bedret seg de siste årene. Postmenopausale kvinner har generelt dårligere prognose enn premenopausale. (39) De fleste endometriecarcinomene oppdages i et tidlig stadium, FIGO stadium I, fordi canceren manifesterer seg raskt med blødningsforstyrrelse, i tillegg til at legene er observante. Graden av innvekst i myometriet er korrelert til prognose. Spredning kommer relativt seint i forløpet, og påvisning av tumorvev i blod- og lymfeårer indikerer dårlig prognose. (6) I stadium I er prognosen god, med cirka 90 % 5-års overlevelse. Enkelte sjeldnere varianter, som seropapillært carcinom og klarcellet carcinom, har klart dårligere prognose enn endometrioid carcinom, selv ved tidlig diagnose. Udifferensierte cancere har dårlig prognose. Veldifferensierte former av endometriecancer har mange histologiske likheter med kompleks hyperplasi med atypi, men malignitet karakteriseres av tumorinfiltrasjon i underliggende myometrium. Videre har innholdet av reseptorer for østrogen og progesteron, og DNA-ploiditet betydning. Reseptorpositive svulster responderer på hormonbehandling. Diploide svulster har svært god prognose, i motsetning til aneuploide. (2) Aneuploide svulster kjennetegnes av for få eller for mange kromosomer i cellene og avvikende DNA-mengde i kjernen sammenlignet med normale celler.

3. MATERIALE OG METODE

I denne oppgaven har vi benyttet retrospektiv journalgjennomgang, det vil si at opplysninger om eksposisjon for en sykdom/ tilstand innhentes i ettertid, altså etter at diagnosen er satt. Fordeler med denne vitenskapelige metoden er at den gir raske svar, og at den er billigere enn prospektive undersøkelser. Dessuten kan man undersøke mange risikofaktorer for samme tilstand eller sykdom. Ulempen er at vi ikke kan være sikker på om en eksposisjon er årsak til sykdommen, men det kan sannsynliggjøres i større eller mindre grad, basert på total mengde informasjon.

3.1 Utvalg

Vi har søkt i databasen, Sympathy, ved Patologisk Anatomisk Avdeling, UNN, etter personer som i en løpet av en 5-års periode, 1998-2003, har fått diagnostisert endometriehyperplasi. Vi innhentet opplysninger om grad av hyperplasi og D-score før og etter behandling. Totalt antall kvinner ble da 380 med til sammen 969 remisser. De histologiske prøvene var innsendt fra alle lokalsykehus i Nordland, Troms og Finnmark. Studien var videre basert på gjennomgang av pasientjournalene til de utvalgte kvinnene, og for å få tilgang til journalene måtte vi reise rundt til de enkelte sykehusene. På grunn av økonomiske og praktiske forhold var det ikke mulig å besøke alle de aktuelle sykehusene, og vi gjorde et utvalg basert på antall pasienter per sykehus. Dermed ble 17 kvinner ekskludert fra studien. Vi fikk ikke tilgang til 10 pasientjournaler. Totalt gjennomgikk vi pasientjournaler til 353 kvinner.

3.2 Praktisk utførelse

Forhåndsdefinerte opplysninger fra journalene til pasientene med diagnostisert endometriehyperplasi ble registrert anonymisert i et databaseprogram, Excel, og ble videre bearbeidet statistisk. Vi lagde et registreringskjema som vi brukte ved journalgjennomgangen på de enkelte pasientene, og samlet inn opplysninger med relevans i forhold til utvikling av endometriehyperplasi. Vi registrerte alder, vekt, BMI, menstruasjonsstatus, røyking, paritet, symptomer, type behandling for hyperplasien med mer. (Se vedlegg 1) Datamaterialet ble svært omfattende, slik at det overgikk oppgavens omfang.

Studien er godkjent av REK (Regional etisk komité for forskning), Norsk Samfunnsvitenskapelig Datatjeneste og Pasientvernombudet. Pasientene ble tilskrevet med pasientsamtykkeerklæring.

3.3 Anonymisering

Ved registrering av pasientopplysninger i Excel ble pasientene anonymisert. Dette ble gjort ved at hver pasient fikk tildelt et referansenummer. På en egen liste ble dette nummeret knyttet til pasientnavn og fødselsdato, slik at eventuell tilbakesporing av journaler kunne foregå ved manglende opplysninger. Listen ble oppbevart utilgjengelig for uvedkommende inntil makulering, og det vil ikke være mulig å koble registrerte data tilbake til personopplysninger etter at arbeidet med journalgjennomgang er avsluttet.

3.4 Histopatologisk WHO-klassifisering

Lysmikroskopi er en gunstig metode til vurdering av histologiske prøver, ved at man kan visualisere de ulike strukturene i vevet. Materialet fra den hyperplastiske endometrieslimhinnen blir rutinemessig fiksert i bufret formaldehyd og støpt inn i parafinvoks, og histologiske snitt blir laget. Snittene farges med HE (hematoksylin/ eosin) fargemetode, og hyperplasiene graderes i henhold til WHO-klassifiseringen. (26, 40)

3.5 D-score metoden

Behovet for en objektiv undersøkelsesmetode som kan forutsi prognose har altså vært til stede, og de siste 15 årene er det blitt utviklet en databasert morfometrisk bildeanalyse. Bildeanalysemålingene foretas på 4 mikrometer tykke snitt, som er farget med eosin og hematoksylin. Grunnprinsippene for metoden er morfometri/ nucleære forhold og stereologi/ vevsarkitektur. Metoden består av objektive målinger av arkitektoniske forandringer og kjerneatypi, og systemet er basert på 12 arkitektoniske og 10 kjernekriterier. De tre kriteriene med høyest statistisk forutsigbarhet for å skille mellom endometriehyperplasi med potensiale for malignitetutvikling, og endometriehyperplasi som forblir benigne ble kombinert i en klassifiseringformel, D-score (Discriminant score). Disse kriteriene var volumprosent stroma, overflatetetthet av kjertlene og standardavvik av korteste kjerneakse. Volumprosent stroma er den sterkeste prognostiske enkeltfaktor, og er meget reproduserbar. (26) D- score- metoden er utviklet av nederlandske Baak og medarbeidere, og de har i en studie beregnet sensitivitet til 100 % og spesifisitet til 60 %. (26)

Formel for D-score:

$0,6229 + 0.0439 \times (\text{volum\% stroma}) - 3,9934 \times \ln(\text{SD av korteste kjerneakse}) - 0,1592 \times (\text{ytre overflatetetthet av kjertlene}).$

Analysemålingene fordeles i tre hovedgrupper: D-score > 1 som angir lav risiko for cancerutvikling, D-score 0-1 som angir usikker risiko og D-score < 0 som er relatert til økt risiko for kreftutvikling. (26)

Det er blitt utført flere studier for å evaluere D-score-metoden, og resultatene har vært lovende. (1, 12, 26, 38) D-score ble akseptert av WHO i 2002. Universitetssykehuset i Tromsø har siden 1998 benyttet databasert morfometrisk bildeanalyseteknikk som undersøkelsesmetode ved endometrihyperplasi, og analysemetoden brukes nå i klinisk diagnostikk i flere medisinske miljøer, blant annet i Nederland og USA.

4. RESULTATER

I vår oppfølgingsstudie inngår det 353 kvinner, som alle har fått diagnostisert endometriehyperplasi i tidsrommet 1998-2003. Vi har innhentet opplysninger om D-score fra Sympathy på totalt 365 kvinner, men har bare hatt tilgang til pasientjournal på 353 kvinner. Den yngste kvinnen var 25 år ved diagnosetidspunkt, og den eldste var 90 år. Gjennomsnittsalder ved første gangs registrerte hyperplasi var 50,5 år.

4.1 D-score og WHO-klassifisering

Morfometrisk bildeanalyse er blitt utført på 312 av 353 pasienter. 185 pasienter hadde D-score > 1, 75 pasienter hadde D-score 0-1 og 52 pasienter hadde D-score < 0. Det var ikke mulig å utføre bildeanalyse hos 41 pasienter. Figur 7 viser fordeling av D-score.

Vi har sammenlignet D-score diagnose med WHO diagnose før behandling. Av tabell 1 framgår det at i til sammen 37 kvinner hadde atypisk hyperplasi ved diagnosetidspunkt i gruppen D > 1. Videre bemerkes det at blant kvinnene som i følge WHO klassifiseringen hadde simpel hyperplasi fikk 22 kvinner D 0-1 og 6 kvinner D < 0.

4.2 Symptomer og særtrekk ved kvinnene

228 kvinner (64,6 %) angir blødningsforstyrrelse som årsak til legekontakten som ga diagnosen hyperplasi, 93 (26,3 %) oppgir postmenopausal blødning og 7 (2,0 %) smerter. 21 personer (5,9 %) oppgir ingen symptomer eller tilfeldig funn. Vi mangler opplysninger om 4 kvinner (1,1 %). (Figur 8) Det dominerende symptomet på endometriehyperplasi i vårt pasientmateriale er altså abnormal blødning. Abnormal blødning omfatter både blødningsforstyrrelse og postmenopausal blødning, og til sammen 90,9 % av kvinnene angir dette symptomet. Av kvinnene som debuterte med postmenopausal blødning utviklet 10 endometrie cancer, tilsvarende 10,8 %. Til sammenligning er det 2 av de 260 pre- og perimenopausale kvinnene som utviklet cancer, altså 0,8 %.

Vi har opplysning om BMI (body mass index) hos 302 av de 353 pasientene. D-score analyse ble utført på 266 av disse. (Tabell 2) 35,7 % av kvinnene i materialet er normalvektige, det vil si at de har en BMI under 25. 6 % er overvektige med BMI mellom 25 og 30. Fedme, uttrykt ved BMI over 30, fant vi hos 21, 2 % av kvinnene. Vi mangler opplysninger om BMI på 14,4 % av kvinnene. (Figur 9) Over halvparten av pasientene som hadde postmenopausal blødning

var overvektige. Røykere har ikke lavere BMI enn ikke-røykende kvinner. Totalt var 43 av pasientene som utviklet endometriehyperplasi under 40 år. 13 av disse var normalvektige med BMI under 25. Vi mangler opplysninger om BMI på 17 pasienter. Vi har sett nærmere på de 8 kvinnene under 40 år med fedme. (Tabell 3)

Aldersfordelingen i de ulike D-score gruppene er jevn, (tabell 4) med gjennomsnittlig alder henholdsvis 49,2 år i gruppen D>1, 52,6 år i gruppen D 0-1 og 50,5 år i D<0. For øvrig var gjennomsnittlig alder hos dem som utviklet endometrie-cancer 60 år.

Gjennomsnittlig paritet var den samme i alle tre D-score gruppene, nemlig 2,2. Hos kvinnene som utviklet cancer var pariteten 1,9.

109 av de 353 kvinnene i materialet røyker, dette utgjør 30,9 %. Hos kvinnene med D>1 røyker 59 av 185 kvinner (31,9 %), 26 av de 75 kvinnene i gruppen D 0-1 røyker (34,7 %) mens hos kvinnene med D < 0 røyker 24 av 52 (46,2 %). 3 av de 12 kvinnene som utviklet cancer var røykere, altså 25 %.

4.3 Behandling

Første behandling etter påvist endometriehyperplasi fordelte seg som følger hos de 353 pasientene i studien vår: 129 pasienter fikk ingen behandling, 66 fikk Levonova hormonspiral, 71 fikk syklisk gestagen, 79 fikk kontinuerlig gestagen. Vi mangler opplysninger om 8 pasienter. (Figur 10)

Tabell 5a viser behandling relatert til D-score. 34,6 % fikk ingen hormonbehandling for hyperplasien, 20,2 % fikk Levonova spiral, 20,5 % fikk syklisk gestagen og 22,1 % fikk kontinuerlig gestagen. Vi mangler opplysninger om 2,6 % av pasientene. Videre har 65,4 % (121/185) av kvinnene med D>1 fått gestagenbehandling for hyperplasien, 30,8 % har ikke fått behandling og 28 % ble hysterektomert. I gruppen D<0 har 38,5 % (20/52) fått gestagenbehandling, 61,5 % (32/52) har ikke fått hormonbehandling og 73,1 % er blitt hysterektomert. (Tabell 5a) Videre har vi i tabell 5b-d sett nærmere på behandlingsresultat i de ulike D-scoregruppene.

134 av kvinnene ble hysterektomert, noe som tilsvarer 38 % av det totale pasientmaterialet. 59 av disse kvinnene fikk hormonbehandling forut for hysterektomien. (Figur 10) Figur 11 viser antall hysterektomerte kvinner i de ulike D-score gruppene.

Av de 134 kvinnene som ble hysterektomert, ble 91 pasienter hysterektomert etter primærdiagnosen uten noen videre kontroll av sin hyperplasi. 43 pasienter ble hysterektomert på et senere tidspunkt. 25 av disse ble hysterektomert etter en kontroll, 11 etter to kontroller, 5 etter tre kontroller og 2 etter fire kontroller. Gjennomsnittlig antall kontroller per kvinne er beregnet til 1,4. Det dominerende symptomet blant de som ble hysterektomert var blødningsforstyrrelse (54 pasienter, 40,3 %), 28 pasienter (20,9 %) hadde postmenopausal blødning, 3 pasienter (2,2 %) hadde smerter og 6 pasienter (4,5 %) hadde ingen symptomer.

4.4 Oppfølging og prognose

Vi har innhentet data etter to års oppfølging hos 128 av de 312 kvinnene som har fått utført bildeanalyse. (Tabell 6) Til sammen utviklet 12 kvinner endometriecancer, 10 av disse hadde D-score < 0, mens 2 hadde D-score 0-1. Gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt hos kvinnene som utviklet endometriecancer var 60 år. 10 pasienter debuterte med postmenopausal blødning, mens 2 oppga blødningsforstyrrelse som debutsymptom. De to som oppgir blødningsforstyrrelse er begge røykere og premenopausale, den ene er nullipara, og har annen cancer i tillegg. 5 av de 12 kvinnene var overvektige, 3 røykere og 3 barnløse. Andre egenskaper hos kvinnene som fikk kreft i livmoren fremgår av tabell 7.

5. DISKUSJON

5.1 Diagnostikk med D-score og WHO-klassifisering

Formålet med oppgaven var først og fremst å evaluere D-score metodens diagnostiske verdi, altså dens evne til å selekttere pasienter med økt risiko for utvikling av endometrie-cancer. 10 av de 12 kvinnene som utviklet cancer hadde negativ D-score, som er forbundet med høy risiko for cancerutvikling. De to resterende kvinnene hadde D-score mellom 0-1, hvor risiko for kreftutvikling er usikker. Ingen av pasientene med D score > 1 utviklet endometrie-cancer. I gruppene D 0-1 og D < 0 utviklet henholdsvis 2,7 % og 19,2 % cancer. Det er tidligere blitt utført en langtids retrospektiv befolkningsbasert studie fra Nord-Norge av 68 kvinner med hyperplasi, med 10-20 års oppfølging. Av disse utviklet 18 cancer, mens de resterende 50 ikke hadde noen progresjon. Ingen av pasientene som hadde D-score > 1 utviklet cancer, 60 % av pasientene med D-score < 0 utviklet cancer, mens 5 % av pasientene med D-score 0-1 utviklet cancer. (1, 26) Årsaken til at større andel av pasientene utviklet cancer i deres studie er trolig lengre oppfølgingstid, vi har bare fulgt pasientene over en 5 års periode. Det kan også tenkes at en sekundæreffekt av den tidligere studien er økt fokus på problemstillingen rundt endometrichyperplasi, og gynekologer har dermed blitt mer oppmerksom på tilstanden og behandling av denne.

D-score metoden bruker både kjerneparametre og stereologiske kriterier for å beskrive risiko for kreftutvikling, og studier har vist at denne metoden er bedre egnet enn WHO-klassifisering. (12, 26, 38) Sensitiviteten og spesifisiteten av D-score (< 0 v > 1) ble i Ørbo og Baaks studie beregnet til henholdsvis 100 % og 78 %, som dermed er bedre enn WHO-klassifisering, hvor sensitiviteten var 89 % og spesifisiteten 60 %. Videre var negative og positive prediktive verdier for D-score henholdsvis 100 % og 58 %, og for WHO-klassifisering henholdsvis 94 og 44 %. (1, 41) Dette betyr at D-scoremetodens evne til å selekttere de som utvikler kreftsykdom er svært god, mens metodens evne til å plukke ut de som ikke vil utvikle cancer er mindre bra. Konsekvensen for pasientene er at man kan gjenkjenne praktisk talt alle med potensiale for kreftutvikling, men det vil bli mange falske positive, og dermed fortsatt en overbehandling av personer som ikke ville ha utviklet kreft. Likevel er D-scoremetoden langt bedre egnet enn WHO-klassifisering i diagnostikk av endometrichyperplasi.

I vår studie har vi sammenlignet D-score diagnose med WHO-diagnose utført på samme histologiske prøve ved diagnosetidspunkt. Det er ikke helt samsvar mellom metodene, siden de ved flere tilfeller vurderer malignitetspotensialet ulikt på samme prøve. Som vi ser av tabell 1 har et høyt antall kvinner i gruppen $D > 1$ atypisk hyperplasi (simpel og kompleks), hele 20 %. Som nevnt tidligere er atypi forbundet med økt risiko for cancerutvikling, mens $D > 1$ medfører lav risiko. 11,5 % har WHO-diagnosen simpel hyperplasi i gruppen $D < 0$, som er forbundet med høy risiko for kreftutvikling. Dette indikerer at WHO klassifiseringen er en lite pålitelig metode for å forutsi risiko for kreftutvikling. Fordi den prognostiske verdien av lysmikroskopi er begrenset, har muligheten for å selekere høyrisikopasienter fra lavrisikopasienter vært liten. (4) Videre er WHO-klassifiseringen subjektiv og lite reproduserbar, noe som resulterer i store prognostiske variasjoner. (1, 5, 12, 38) Manglende reproduserbarhet gjør seg gjeldende både intraobservatorisk, altså kan samme patolog vurdere ulikt fra gang til gang, og interobservatorisk, forskjellige patologer vurderer samme vevsprøve ulikt. (1, 38, 42, 43) Videre har man manglet konsekvent terminologi og entydige, diagnostiske kriterier. (16, 25) Dette vil få behandlingsmessige konsekvenser, og sannsynlighet for feilbehandling er tilstede.

Vår studie underbygger dermed tidligere studier, hvor man har konkludert med at D-score er en reproduserbar og mer presis metode enn WHO-klassifiseringen vurdert av erfarne gynekologiske patologer, for å forutsi utvikling av endometriehyperplasi. (1, 12) Til tross for store svakheter ved WHO-klassifiseringen er metoden godt etablert, og benyttes i diagnostikken av hyperplasi over hele verden. D-score metoden er objektiv og reproduserbar, og den gjør det mulig å forutsi individuell prognose og gi kliniske anbefalinger i tråd med prognosen. Metoden kan også brukes i monitorering av behandling. (1) Automatisk databasert bildeanalyse anses som et nyttig verktøy i diagnostikken av endometriehyperplasi, og kan selekere pasienter med høy risiko for utvikling av cancer. Rutinemessig bruk av D-score vil trolig redusere over- og underbehandling av endometriehyperplasi. (1)

5.2 Symptomer og særtrekk ved kvinnene

Endometriehyperplasi gir oftest abnormal blødning. Dette debutsymptomet fant vi hos 90 % av kvinnene, noe som samsvarer med en annen studie, som også har funnet at over 90 % av kvinnene med hyperplasi rapporterer blødning. (4) Det faktum at endometriehyperplasi manifesterer seg tidlig i forløpet med blødning medfører at mange kvinner tar tidlig kontakt med lege, og dermed forhindres ofte utvikling av cancer.

Av tabell 4 kan man se at alder har stor betydning for risiko for utvikling av endometriecancer, uttrykt ved D-score. Blant kvinnene med D-score < 0 , altså de med stor risiko for cancerutvikling, er hovedtyngden av pasientene over 50 år. Til tross for lavt antall pasienter i enkelte grupper, viser disse tallene en sterk tendens, og det er tidligere beskrevet at høy alder har sammenheng med risiko for utvikling av cancer fra endometriehyperplasi. (7) Generelt for de fleste typer cancere er insidensen økende med økende alder. (44)

I vårt materiale har postmenopausale kvinner betydelig høyere risiko for cancerutvikling fra hyperplasien enn pre- og perimenstruelle kvinner, henholdsvis 10,8 % og 0,8 % Menstruasjonsstatus ser dermed ut til å være en betydelig risikofaktor. Dette underbygges i en tidligere studie, der man fant at 7 % av postmenopausale kvinner med abnormal blødning hadde carcinom, de tilsvarende tallene for peri –og premenopausale kvinner var 0,4 % og 0. (7)

Røyking, lav paritet og fedme er forhold som betraktes som risikofaktorer for utvikling av hyperplasi og cancer i endometriet. (2, 11) Vi har imidlertid ikke klart å påvise dette i vår studie. Vi kan se en tendens til flere røykende kvinner i den D-score gruppen med størst risiko for utvikling av kreft ($D < 0$). Gjennomsnittlig paritet hos kvinnene som utviklet cancer var 1,9. Pariteten er den samme i de ulike D-scoregruppene, med gjennomsnittlig paritet på 2,2. Mekanismen for at fedme anses som en risikofaktor er et resultat av økt østrogenproduksjon i fettvev. (7, 16, 23) Man kan ikke utfra tabell 4 lese at kvinner med høy BMI har økt risiko for kreftutvikling. Swanson et al har derimot kunnet påvise en sterk assosiasjon mellom høy BMI og utvikling av endometriecancer hos premenopausale kvinner. (11) Vi har sett nærmere på de 8 kvinnene under 40 år som var ekstremt overvektige. De hadde en gjennomsnittlig BMI på 39,7, med variasjon mellom 34,2 og 50. Disse kvinnene kjennetegnes av lav paritet, 0,5 barn per kvinne. Man kan derfor undres på om fedme kombinert med lav paritet gir ytterligere økt risiko for endometriehyperplasi.

5.3 Behandling og prognose

Mange kvinner i vår studie har opplevd inkonsekvent behandling ved at flere behandlingsalternativer har vært forsøkt uten tilstrekkelig evaluering av effekt. Varighet av behandling har variert betydelig fra kvinne til kvinne.

Peroral gestagenbehandling brukes som vi ser av tabell 5a hyppigere enn Levonova spiral som hormonbehandling ved endometriehyperplasi i Nord-Norge. Av kvinnene som fikk hormonbehandling fikk 67,9 % perorale gestagener, mens bare 32,1 % fikk Levonova spiral. Dette til tross for at andre studier viser at gestagenspiral har bedre effekt (32) og mindre bivirkninger enn systemisk bruk av gestagener. Blant kvinnene som fikk hormonspiral har vi har imidlertid funnet persisterende hyperplasi hos 7 pasienter i gruppen D>1 og 5 pasienter D 0-1. (Tabell 5b-c) Dette kan forklares med at flere kvinner seponerer spiralen for tidlig og får dermed tilbakefall av sin hyperplasi. Videre ble færre kvinner hysterektomert i Levonovagruppen (figur 11), noe som kan skyldes bedre symptomkontroll. Fravær av plagsomme blødningsforstyrrelser vil bidra til at færre kvinner ønsker hysterektomi som behandling for sin hyperplasi. Et operativt inngrep er alltid forbundet med mulighet for komplikasjoner og kan føles belastende for pasientene. Et annet aspekt er samfunnsøkonomi, siden hysterektomier er ressurskrevende sammenlignet med gestagenbehandling.

Vi kan utifra figur 11 anta at det er en overbehandling med hysterektomier i gruppen D>1, hvor 28 % er hysterektomert til tross for lavt malignitetspotensiale vurdert ved D-score. Mange kvinner i denne gruppen opplever spontan remisjon av hyperplasien uten at hormonbehandling er gjennomført. (Tabell 5b) Videre bemerker vi at det i gruppen D<0, der man anbefaler hysterektomi, er 73,1 % som er blitt hysterektomert. Det er viktig å være klar over at mange pasienter er hysterektomert av andre årsaker enn endometriehyperplasien, som for eksempel uterusmyomer, polypper og blødningsforstyrrelser.

10 av de 12 pasientene som fikk endometriecancer hadde atypisk hyperplasi ved diagnosetidspunkt. (Tabell 7) Atypi er dermed avgjørende for hyperplasiens malignitetspotensiale, noe som også ble påvist i en retrospektiv studie av 170 pasienter der 2 % av hyperplasiene uten atypi og 23 % av de atypiske hyperplasiene utviklet seg til cancer. (4) Vi har funnet at 8,9 % av kvinnene med atypisk hyperplasi og 0,5 % med hyperplasi uten atypi fikk kreft i livmoren. Svakheter med vår studie er kort oppfølgingstid, og at få pasienter utviklet cancer. Et aspekt er at de atypiske hyperplasiene med størst malignitetspotensiale trolig er hysterektomerte, noe som gir færre tilfeller av endometriecancer. Kurman konkluderte med at det vil ta gjennomsnittlig 10 år for en hyperplasi uten atypi og 4 år for en atypisk hyperplasi å utvikle seg til kreft.

Flere pasienter i vårt materiale har ikke fått oppfølging med ny D-score for sin hyperplasi. Dette har trolig sammenheng med at det har vært få, klare nasjonale retningslinjer for oppfølging og behandling av kvinner med endometriehyperplasi. Av tabell 6 som viser prognose etter to års oppfølging kan man se at i gruppen D>1 er det langt flere som får spontan remisjon og uendret diagnose sammenlignet med de andre D-score gruppene. Dette er som forventet, fordi D-score metoden har vist seg å være godt egnet til å forutsi individuell prognose. Det er derfor ikke indikasjon for aggressiv behandling i form av hysterektomi av kvinnene i gruppen D>1. Imidlertid er det flere tilfeller av residiv i denne gruppen, slik at oppfølging av kvinner med endometriehyperplasi er viktig, uansett D-score.

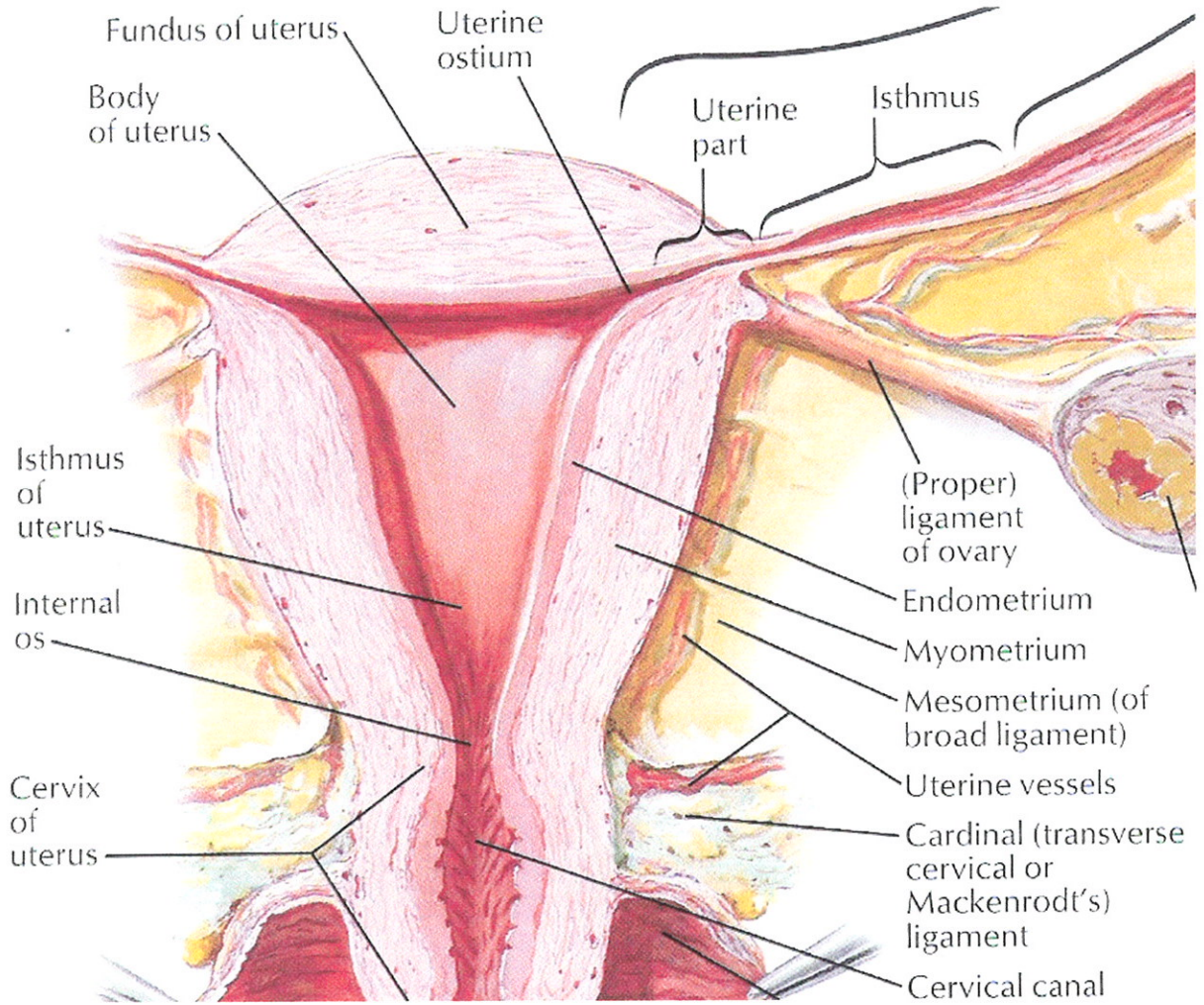
6. KONKLUSJON

Optimal diagnostikk, behandling og oppfølging, av endometriehyperplasi er av stor betydning for å forebygge kreftutvikling i livmoren. I Norge mangler nasjonale retningslinjer for både diagnostikk og behandling. Våre resultater viser at D-score metoden er av stor verdi i rutinediagnostikken. Videre er metoden objektiv og reproducerbar, slik at resultatene kan etterprøves. Ledet fra Tromsø foregår nå en prospektiv randomisert multisenter studie, der diagnostikk med D-score, ulike behandlingsregimer og oppfølging inngår.

FIGURER OG TABELLER

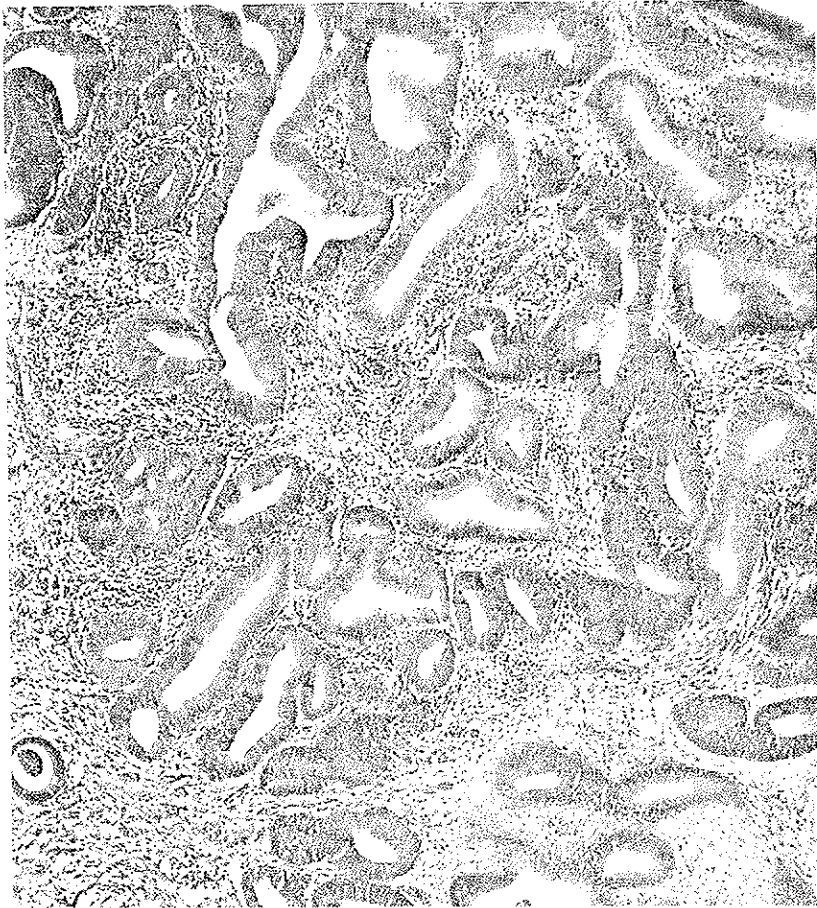
Figur 1

Oversikt anatomi uterus.



Figur 2

Endometriehyperplasi – simpel hyperplasi



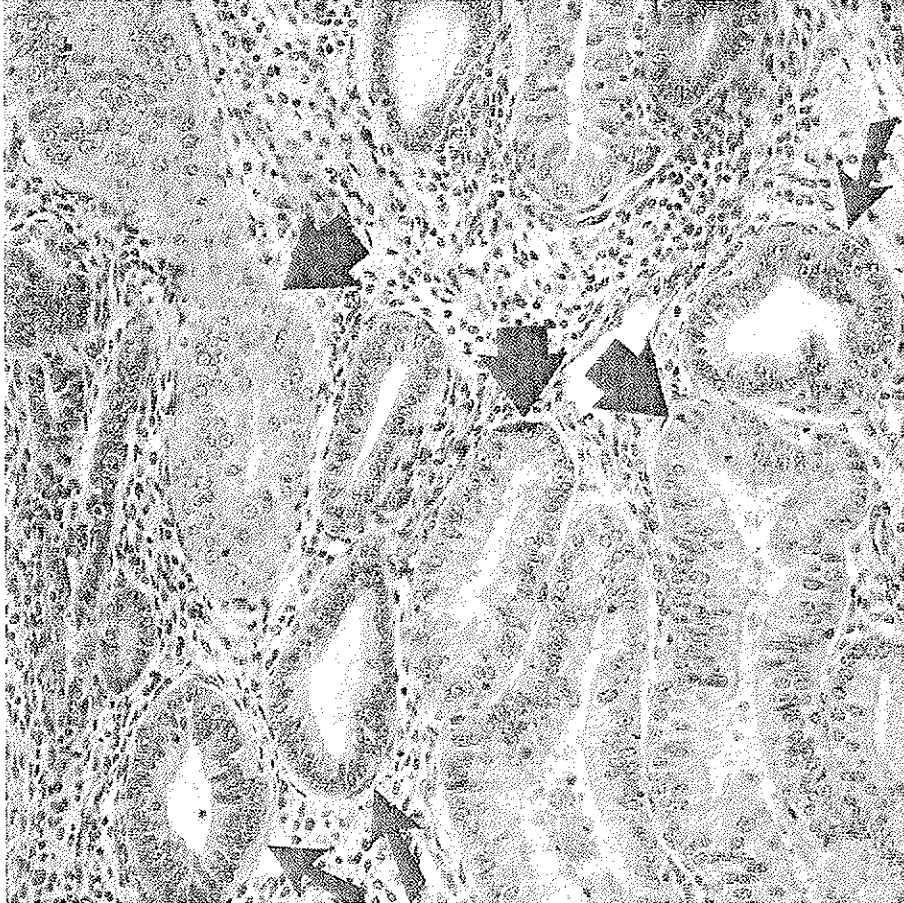
Figur 3

Endometriehyperplasi – kompleks hyperplasi



Figur 4

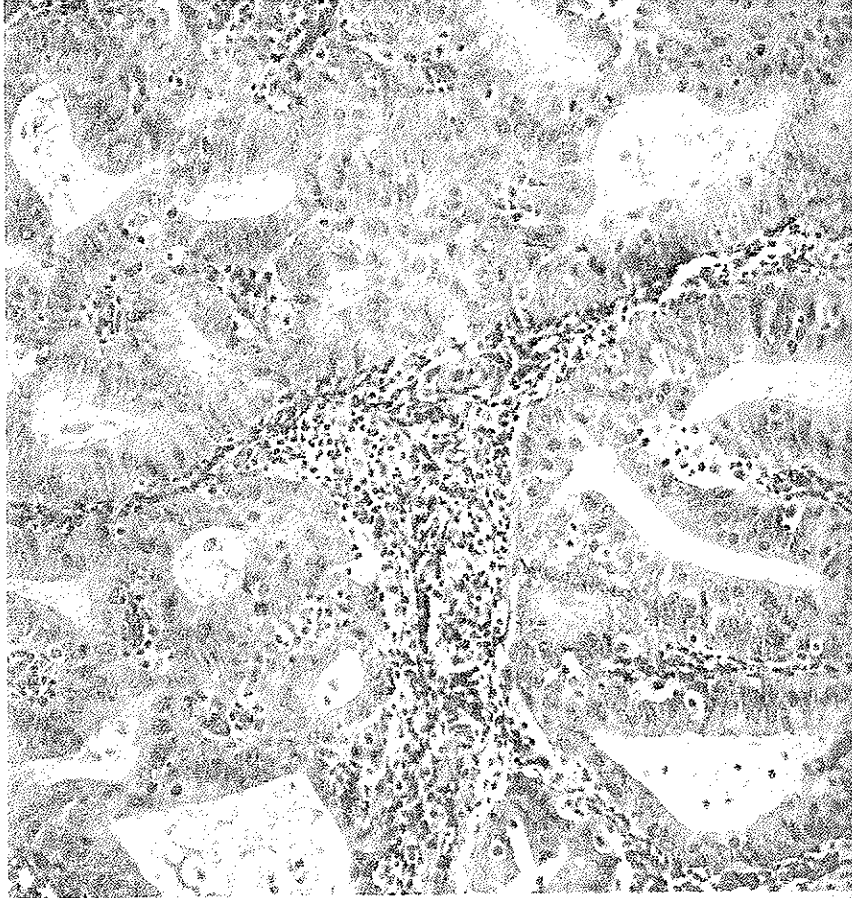
Endometriehyperplasi – simpel hyperplasi med atypi



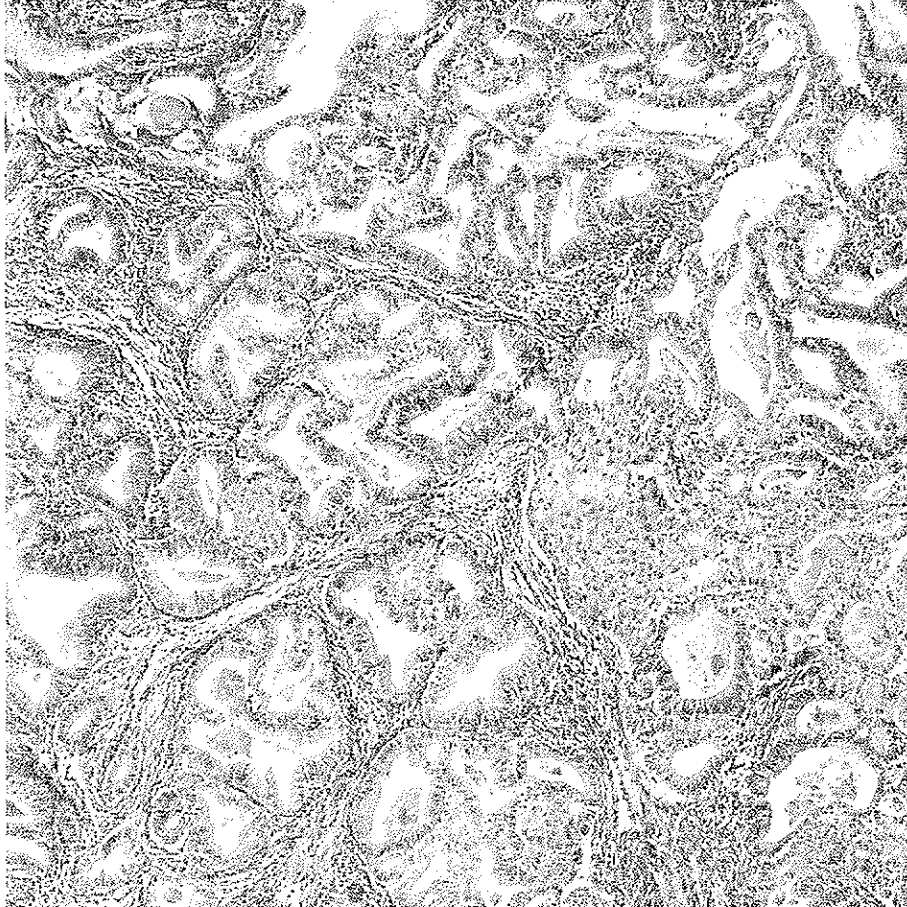
Tynne piler viser kjertler uten cytologisk atypi. Tykke piler viser kjertler med atypiske celler.

Figur 5

Endometriehyperplasi – kompleks hyperplasi med atypi

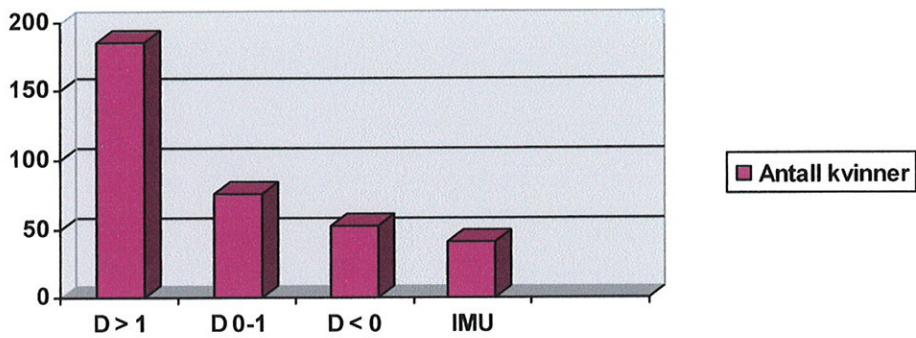


Figur 6
Endometrie cancer



Figur 7

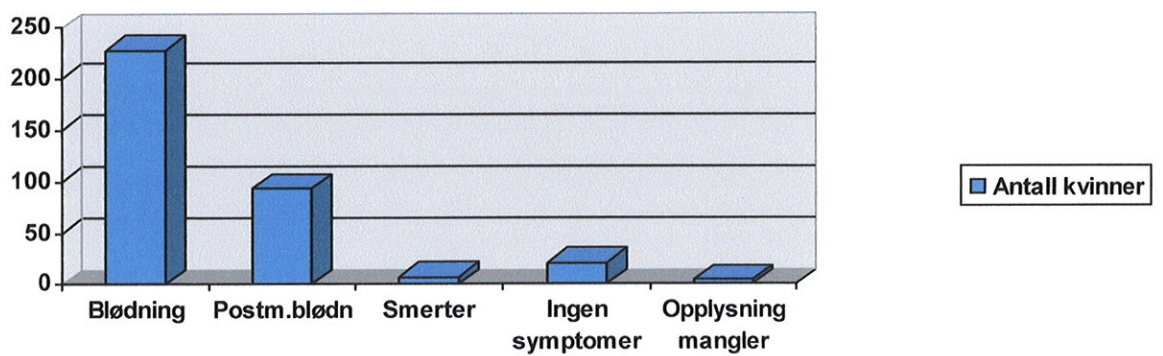
Fordeling av D-score i hele pasientmaterialet, totalt 353 pasienter.



IMU: Ikke mulig å utføre D-score analyse

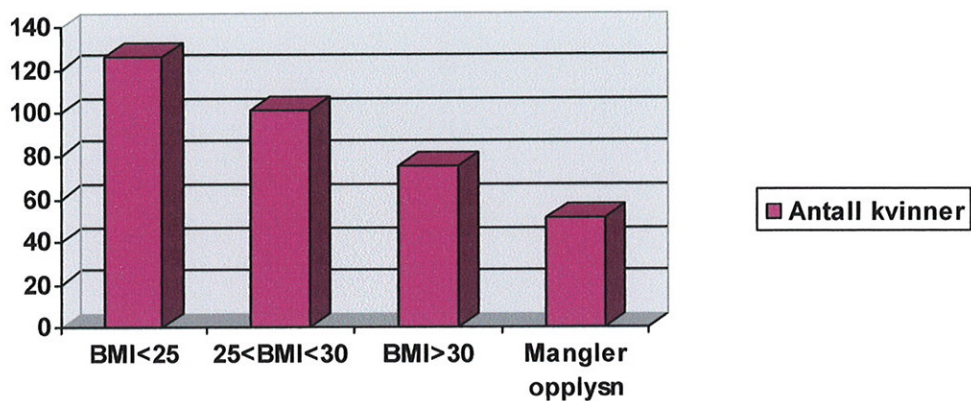
Figur 8

Debutsymptomer hos kvinnene med endometriehyperplasi.



Figur 9

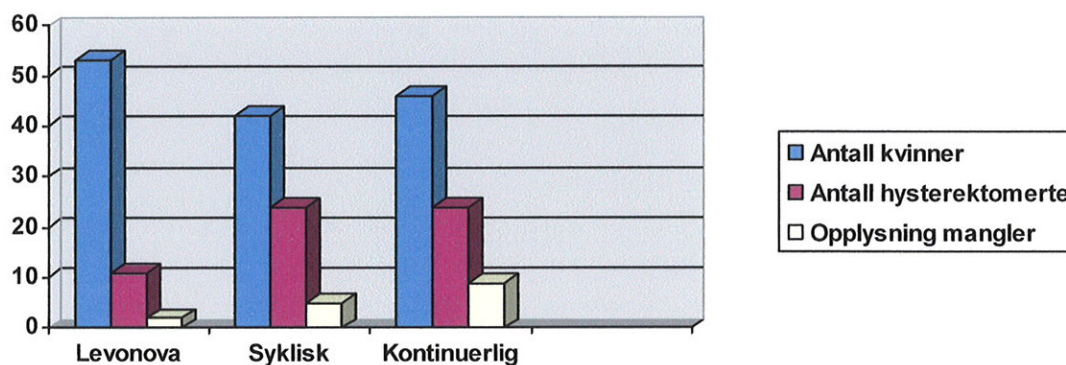
Fordeling av BMI i pasientmaterialet. Vi har opplysninger om BMI hos 302 av de 353 pasientene.



BMI = vekt/høyde²

Figur 10

Antall hysterektomerte i hver behandlingsgruppe.



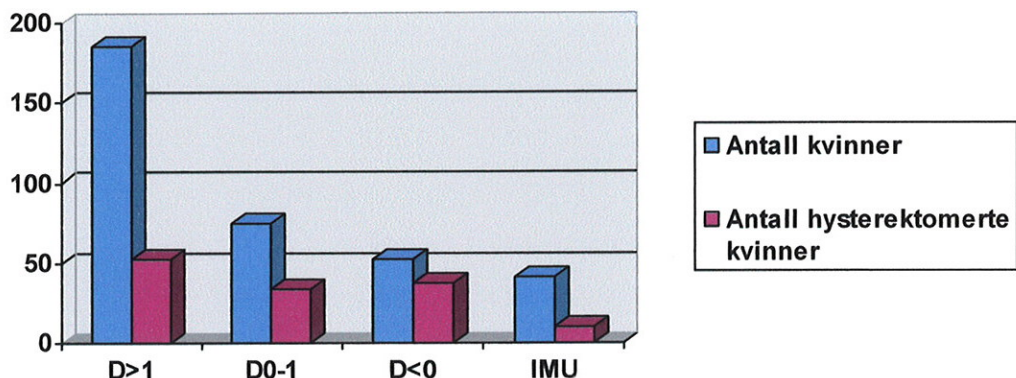
Levonova = Levonova hormonspiral

Syklisk = Syklisk peroral gestagenbehandling

Kontinuerlig = Kontinuerlig peroral gestagenbehandling

Figur 11

Antall hysterektomerte kvinner i de ulike D-scoregruppene.

**Tabell 1**

D-score ved diagnosetidspunkt (før behandling) sammenlignet med WHO-diagnose.

	SH	KH	SAH	KAH	Cancer	Total
D >1 (n=)	122	26	22	15	0	185
D 0-1 (n=)	22	14	13	26	0	75
D <0 (n=)	6	8	3	33	2	52
Total (n=)	150	48	38	74	2	312

SH = simpel hyperplasi

KH = kompleks hyperplasi

SAH = simpel atypisk hyperplasi

KAH = kompleks atypisk hyperplasi

Tabell 2

D-score relatert til BMI (body mass index).

D-score / BMI	< 25	25 < BMI < 30	> 30
D > 1 (n =)	69 (44,2 %)	49 (31,4 %)	38 (24,4 %)
D 0-1 (n =)	22 (34,4 %)	24 (37,5 %)	18 (28,1 %)
D < 0 (n =)	20 (43,5 %)	15 (32,6 %)	11 (23,9 %)

Tabell 3

De 8 kvinnene under 40 år med fedme.

	Alder	BMI	Symptom	Paritet
Pasient 1	39	35,1	Blf	1
Pasient 2	29	41,5	Ingen	0
Pasient 3	30	50	Blf	0
Pasient 4	34	40	Blf	2
Pasient 5	36	37,2	Blf	0
Pasient 6	32	42,8	Blf	0
Pasient 7	37	34,2	Blf	1
Pasient 8	35	36,7	Blf	0
Gjennomsnitt	34	39,7	Blf	0,5

Blf: blødningforstyrrelse

Tabell 4

Her presenteres D-score i de ulike aldersgruppene.

D-score / Alder	< 30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	>80	Total
D>1 (n =)	3	31	88	46	4	5	8	185
D 0-1 (n =)	0	10	29	22	4	5	5	75
D< 0 (n =)	3	3	25	13	4	4	0	52

Tabell 5 a

Behandling relatert til D-score.

	Ingen hormonbeh	Levonova spiral	Syklisk gestagen	Kontinuerlig gestagen	Opplysn mangler	Total
D > 1 (n=)	57	43	42	36	7	185
D 0-1 (n=)	19	18	11	26	1	75
D < 0 (n=)	32	2	11	7	0	52
Total (n=)	108	63	64	69	8	312

Tabell 5 b

Behandlingsresultat i gruppen D>1 ved studiens slutt.

Behandling/ sluttdiagnose	Normalisert	Persisterende	Endometrieccancer
Levonova	36	7	0
Syklisk gestagen	30	12	0
Kont. gestagen	25	11	0
Ingen hormonbeh	28	29	0

Syklisk gestagen: Peroral gestagen som tas i sykluser på 10 dager per måned.

Kontinuerlig gestagen: Peroral gestagen som tas daglig.

Tabell 5 c

Behandlingsresultat i gruppen D 0-1 ved studiens slutt.

Behandling/ sluttdiagnose	Normalisert	Persisterende	Endometrieccancer
Levonova	12	5	1
Syklisk gestagen	8	3	0
Kont.gestagen	18	7	1
Ingen hormonbeh	7	12	0

Tabell 5 d

Behandlingsresultat i gruppen D<0 ved studiens slutt.

Behandling/ sluttdiagnose	Normalisert	Persisterende	Endometriecancer
Levonova	2	0	0
Syklisk gestagen	6	3	2
Kont.gestagen	4	3	0
Ingen hormonbeh	5	19	8

Tabell 6

Follow up etter 2 år.

	D > 1	D 0 - 1	D < 0
Spontan remisjon (n=)	28	7	5
Uendret diagnose (n=)	44	19	2
Lavere D-score (n=)	0	3	0
Cancerutvikling (n=)	0	2	10
Residiv 2 år (n=)	7	0	1

Tabell 7

Egenskaper hos de 12 kvinnene som utviklet endometriecancer i studien vår.

ID	Alder	BMI	Paritet	Røyking	Blødning status	Sympt	Annen cancer	WHO før beh	D-score før beh
A	55	21,8	3	Nei	Post	Pbl		KAH	-3,7
B	71	24,6	0	Nei	Post	Pbl	Nei	SAH	0,2
C	51	22,1	2	Nei	Post	Pbl	Nei	KAH	-3,4
D	55	23,4	3	Nei	Post	Pbl	Nei	KAH	-2
E	59	29,4	2	Nei	Post	Pbl		EC	-3,8
F	79	0	3	Nei	Post	Pbl	Nei	KH	-0,8
G	78	0	3	Vet ikke	Post	Pbl		KAH	-0,7
H	49	24,2	2	Ja	Pre	Blf	Nei	KAH	-2
I	44	27	0	Ja	Pre	Blf		KAH	-0,7
J	69	28,7	3	Ja	Post	Pbl	Nei	KAH	-3
K	55	35,8	0	Nei	Post	Pbl	Nei	KAH	0,9
L	55	26,9	2	Nei	Post	Pbl		KAH	-0,7

Post = postmenopausal

Pre = premenopausal

Pbl = postmenopausal blødning

Blf = blødningsforstyrrelse

KAH = kompleks atypisk hyperplasi

SAH = simpel atypisk hyperplasi

KH = kompleks hyperplasi

EC = endometriecancer

Vedlegg 1

JOURNALOPPLYSNINGER

Navn:

Fødselsdato:

Sykehus:

Vekt:

Høyde:

BMI:

Paritet:

Røyking:

Pre- /peri- /postmenopausal:

Symptomer:

Annen cancer:

Hormonsubstitusjon:

Hormonbehandling:

Hysterektomi:

Sondemål:

REFERANSELISTE

1. Ørbo A, Baak JPA, Kleivan I, Lysne S, Prytz PS, Broeckart MAM, Slappendel A, Tichelaar HJ. Computerized morphometrical analysis in endometrial hyperplasia for the prediction of cancer development. A long term retrospectiv study from Northern Norway. *J Clin Pathol* 2000; 53: 697-713.
2. Bergsjø P, Maltau JM, Molne K, Nesheim BI. *Gynekologi*. Gyldendal Akademisk, Oslo 2000.
3. Moore KL, Dalley AF. *Clinically oriented anatomy*. Lippincott, Williams and Wilkins, Canada 1999.
4. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated " hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;6:403-12.
5. Norris HJ, Becker RL, Mikel UV. A comparative morphometric and cytophotometric study of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia and endometrial carcinoma. *Hum Pathol* 1986; 20: 219-223.
6. Burkitt HG, Stevens A, Lowe JS, Young B. *Basic Histopathology*. Churchill Livingstone, London 1997.
7. Ronnett BM, Kurman RJ. *Blaustein`s Pathology of the Female Genital Tract*. Springer Verlag, New York 2002. (kap 11)
8. Mutter GL, Lin M-C, Fitzgerald JT, Kum JB, Baak
9. Mutter GL, Lin M-C, FitzgeraldJT, Crum JB, Eng C. Changes in endometriel PTEN expression throughout the humen menstrual cycle. *J Clin Endocrin & Metab* 2000; 85: 2334-8.
10. Mutter GL, Ince TA, Baak JP, GA, Zhou XP, Eng C. Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium. *Cancer Res* 2001; 1: 4311-4.

11. Shaw RW, Soutter WP, Stanton SL. Gynaecology. Churchill Livingstone, London 2003.
12. Baak JPA. The role of computerized morphometric and cytometric feature analysis in endometrial hyperplasia and cancer prognosis. *Journal of Cellular Biochemistry* 1995; 23: 137-146.
13. Anderson MC, Robboy SJ, Russell P. Pathology of the Female Reproductive Tract. Churchill Livingstone, London 2002 (kap 12)
14. Kendell BS, Ronnett BM, Isacson C, Cho KR, Hedrick L, Diener-West M, Kurman RJ. Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia and well differentiated carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22 (8): 1012-1019.
15. Kistner RW, Griffiths CT, Craig JM. Use of progestational agents in the management of endometrial cancer. *Cancer* 1965; 18: 1563-79.
16. Kreiger N, Marrett LD, Clark EA, Hilditch S, Woolever CA. Risk factors for adenomatous endometrial hyperplasia: A case control study. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 291-301.
17. Zheng W, Baker HE, Mutter GL. Involution of PTEN null glands with progestin therapy. *Gynecol Oncol* 2004; 92:1008-13
18. Matia-Guiu X, Catusus L, Bussaglia E, Lagarda H, Garcia A, Pons C, et al. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Hum Pathol* 2001; 32(6):569-577.
19. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol* 2000; 13(3):295-308.
20. Ørbo A, Nilsen MN, Arnes MS, Pettersen I, Larsen K. "Expression of MLH1, MSH2, MSH6 and PTEN related to cancer development in 68 patients with endometrial hyperplasia and known follow-up" *Int J Gynecol Pathol*. 2003;22:141-8.

21. Ørbo A, Kaino T, Arnes M, Kopp M, Eklo K. Genetic derangements in the tumor suppressor gene PTEN in endometrial precancers as prognostic marker for cancer development. A population based study from northern Norway with long term follow-up. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 82-88
22. Hundskår S (red). *Allmenntmedisin*. Gyldendal Norsk Forlag AS, Oslo 2003.
23. Tropé C, Lindahl B. Premalignant lesions of the endometrium: clinical features and management. In *Gynecologic oncology* (ed. Coppleson M), 2nd ed. Churchill Livingstone; New York: 1992; 48, p. 747-51.
24. Øyri A. *Norsk medisinsk ordbok*. Det norske samlaget, Oslo 2001.
25. Winkler B, Alvarez S, Richart RM, Crum CP. Pitfalls in the diagnosis of endometrial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 185-194
26. Ørbo A, Baak JPA. Databasert morfometrisk bildeanalyse ved endometriehyperplasi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 496-9.
27. Gal D. Hormonal therapy for lesions of the endometrium. *Seminars in oncology* 1986; 33-36.
28. Ferenczy A, Gelfand M. The biologic significance of cytologic atypia in progestogen-treated endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 126-131
29. Lindahl B, Alm P, Ferno M, Norgren A. Endometrial hyperplasia: a prospective randomized study of histopathology, tissue steroid receptors and plasma steroids after abrasio, with or without high dose gestagen treatment. *Anticancer Res* 1990; 10:725-30.
30. Lindahl B, Willen R. Endometrial hyperplasia. Clinico-pathological consideration of prospective randomised study after abrasio only or high-dose gestagen treatment. Results of 2 years follow-up of 292 patients. *Anticancer Res* 1991;11(1):403-6

31. Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well- differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet gynecol* 1997;90:434-440
32. Vereide AB, Arnes M, Straume B, Maltau JM, Ørbo A. Nuclear morphometric changes and therapy monitoring in patients with endometrial hyperplasia: a study comparing effects of intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone, *Gynecol Oncol.* 2003 91: 526-33.
33. Andersson JK, Rybo G. Levonorgestrel- releasing device in the treatment of menorrhagia. *British J Obstet and Gynecol* 1990; (97): 690-694
34. Barrington JW, Bowen-Simpkins P. The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia. *British J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 614-616
35. Nilsson CG, Haukkamaa M, Vierola H Luukkainen T. Tissue concentration of levonorgestrel in women using a levonorgestrel- releasing IUD *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 17: 529-536.
36. Perino A, Quartararo P, Catinella E, Genova G, Cittadini E. Treatment of endometrial hyperplasia with levonorgestrel releasing intrauterine devices. *Acta europea fertilitas* 1987;18(2): 137-140.
37. Scarcelli G, Tantini C, Colafranceschi M, Taddei GL, Bargelli G, Venturini N, Branconi F. Levo-Norgestrel- Nova-T and precancerous lesions of the endometrium. *Eur J. Gynaecol. Oncol* 1988; IX 8(4): 284-286.
38. Baak JPA, Wisse-Brekelmans ECM, Fleege JC, van der Putten HWHM, Bezemer PD. Assessment of risk of endometrial cancer in hyperplasia, by means of morphological and morphometrical features. *Patol Res Pract* 1992; 188: 856-9.
39. Soh E, Sato K. Clinical effects of danazol on endometrial hyperplasia in menopausal and postmenopausal women. *Cancer* 1999; 66: 983-988.
40. Geneser F. *Histologi – på molekylærbiologisk grundlag.* Munksgaard, Danmark 1999.

41. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, van Diest PJ, Uyterlinde AM, Ørbo A, Palazzo J, Fiane B, Løvslett K, Burger C, Voorhorst F, Verheijen RH. The molecular genetics and morphometry- based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in the endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer* 2005; 103: 2304-12.
42. Skov BG, Broholm H, Engel U, Franzmann MB, Nielsen AL, Lauritzen AF, Skov T. Comparison of the reproducibility of the WHO classifications of 1975 and 1994 of Endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol* 1997; 16: 33-37.
43. Dietel M. The histological diagnosis of endometrial hyperplasia. Is there a need to simplify? *Virchows Arch* 2001;439: 604-608
44. Kumar, Cotran, Robbins. *Basic Pathology*. Saunders Company, Philadelphia 1997.